

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt 8 mai 1974, à 15 h 48 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 49 du 6-12-1974.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00; C 07 c 169/54.

(71) Déposant : Société dite : LABORATORIOS FERRER S.L., résidant en Espagne.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Gérard Porte, 4, rue de Léningrad, Paris (8).

(54) Nouveau composé à effet hypolipémique et son procédé de préparation.

(72) Invention de :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en Espagne le 8 mai 1973,
n. 414.508 au nom de la demanderesse.*

BEST AVAILABLE COPY

La présente invention a pour objet, à titre de médicament nouveau, le chlofibrinate de β -sitosterile, composé à effet hypolipémique applicable dans la thérapeutique de l'hyperlipémie et spécialement de l'hypercholestérolémie en prévention de
5 l'athérosclérose et de l'infarctus du myocarde précoce.

L'invention s'étend également au procédé de préparation du composé ci-dessus qui est basé essentiellement sur la réaction d'estérification entre le β -sitosterol et l'acide chlofibrinique.

10 Sur le plan pharmacologique, le chlofibrinate de β -sitosterile diminue les niveaux des lipides dans le sang par un double mécanisme : d'une part il inhibe les systèmes enzymiques des organismes responsables de sa synthèse (lipides endogènes), et d'autre part il diminue l'absorption dans le
15 tractus intestinal des lipides en provenance de la diète (lipides exogènes). A cause de cette double action, le chlofibrinate de β -sitosterile produit un effet maximal dans la diminution des niveaux des lipides dans le sang et particulièrement du cholestérol; il est donc indiqué dans les dysfonctionne-
20 ments du métabolisme lipidique.

Ses applications thérapeutiques sont : hyperlipémie essentielle et xanthomatose, Hyperlipémie avec athérosclérose, Hypercholestérolémie diabétique et hypercholestérolémie avec syndromes néphrotiques, Infarctus du myocarde, angine de
25 poitrine, hypertension.

Le composé est obtenu par la réaction de l'alcool β -sitostérol avec l'acide chlofibrinique en présence de catalyseurs tels que les acides minéraux, decyclohexylcarbo-
diimide, carbonildiimidazole, etc... Une variante du procédé
30 utilise une forme active de l'acide, comme par exemple l'anhydride symétrique, le chlorure de l'acide, le bromure, etc... qui est celle qu'on fait réagir avec l'alcool β -sitostérol.

Comme illustration non limitative de l'essence de l'invention, on décrira quelques exemples de réalisation dans
35 les lignes du procédé indiqué, qui peuvent être utilisés dans l'industrie en utilisant/naturellement/des quantités plus grandes que celles indiquées.

EXEMPLE A.- Dissoudre 10 grammes (0,024 moles) de
24 β -éthyl- Δ^5 -colestén-3 β -ol dans 25 ml de pyridine en

ébullition. A cette solution, on ajoute 15 grammes (0,036 moles) de l'anhydride de l'acide 2-(p-chlorophénoxy)-2-méthylpropionique. Cette nouvelle solution est maintenue en ébullition pendant 2 heures; on verse ensuite ce mélange dans 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 18%. Ce nouveau mélange est maintenu sous une énergique agitation pendant 30 minutes. Les cristaux ainsi formés sont séparés par filtration en appliquant une pression négative à travers une plaque poreuse. La matière cristalline ainsi obtenue est dissoute dans 100 ml de benzène, l'eau résiduelle est séparée par décantation. La solution benzénique est lavée deux fois avec une solution aqueuse de carbonate sodique à 20% et trois fois avec de l'eau distillée.

La solution benzénique ainsi obtenue est versée dans 400 ml de méthanol soumis à une forte agitation. Quelques secondes après, le 2-(p-chlorophénoxy)-2-méthylpropionate de 24 β -éthyl- Δ^5 -colestén-3 β -ile précipite sous forme de cristaux blancs, qui sont filtrés, lavés au méthanol et séchés.

Le rendement est de 12,5 grammes (0,0204 moles) 85%.

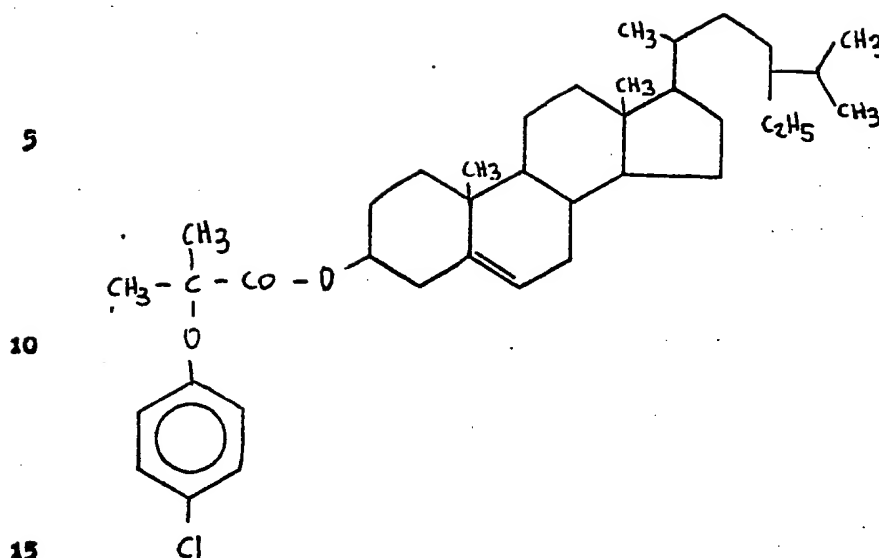
EXEMPLE B.- Dissoudre 5 grammes (0,012 moles) de 24 β -éthyl- Δ^5 -colestén-3 β -ol dans 20 ml de pyridine bouillante. On ajoute à cette solution 3,3 grammes (0,014 moles) du chlorure de l'acide 2-(p-chlorophénoxy)-2-méthylpropionique. On maintient ce mélange pendant 2 heures en ébullition et on le traite ensuite comme dans le cas précédent.

Le rendement est de 6,3 grammes (0,0103 moles) 86%.

EXEMPLE C.- Réaliser une suspension de 5 grammes (0,012 moles) de 24 β -éthyl- Δ^5 -colestén-3 β -ol dans 50 ml de benzène. On y ajoute 2,6 grammes d'acide 2-(p-chlorophénoxy)-2-méthyl-propionique plus 2,9 grammes de décyclohexylcarbodiimide. On maintient cette suspension en agitation à 40°C pendant 15 heures, on la filtre; le filtrat est lavé deux fois avec une solution aqueuse de carbonate sodique à 20% et deux fois encore avec de l'eau, on verse dans 200 ml de méthanol. Les cristaux qui précipitent alors sont filtrés, lavés au méthanol et séchés.

Le rendement est de 6,1 grammes (0,010 moles) 83%.

Le produit obtenu est l'ester : chlrofibrinate de β -sitostérile avec un poids moléculaire de 611,35. Sa formule empirique est $C_{39}H_{59}O_3Cl$ et sa formule développée :



C'est une poudre blanche légèrement jaunâtre, avec un point de fusion de 105-106°C, soluble dans l'éther, le benzène, le chloroforme, le n-hexane, l'huile d'olive et dans des solvants non polaires. Il est insoluble dans l'eau, les acides, les alcalis et les alcools.

Analyse élémentaire : % calculé (% trouvé)

C = 76,6	(76,7)
H = 9,73	(9,52)

Spectre U.V. : il présente deux maxima, le premier à 281 μ et le deuxième à 288,5 μ ; une inflexion à 274 μ et un minimum de 340 μ

1%
E : à 281 μ dans n-hexane: $21,4 \pm 0,2$
1 cm

I.R.: caractéristique, sans bandes OH, avec

O
||
C

bande-c - ester à 1726 cm^{-1} .

Chromatographie en couche mince: une seule tache.

Rf: 0,63 (acétate de éthylcyclohexane 1:1).

Acide chlofibrinique libre : 0%.

Eau (méthode Karl-Fischer): 1%

(α): -16° (concentration = 2 g/l, diluant : chloroforme.

On a déterminé la toxicité aigüe du chlofibrinato de

β -sitostérile, en constatant que la DL_{50} par la voie orale chez la souris albinos est supérieure à 10g/kg.

La toxicité prolongée du chlofibrate de β -sitostérile déterminée chez les rats albinos par la voie orale pendant 5 trente jours de traitement n'a démontré aucune altération de la conduite normale des animaux ni altérations pathologiques des organes.

Le chlofibrate de β -sitostérile a été expérimenté chez les lapins qui ont été nourris pendant deux mois avec une 10 -diète athérogénique (après Kritchewisky).

Les deux mois passés, la diète athérogénique a été suspendue et les lapins ont été divisés en 6 groupes.

Le groupe A fut abattu afin d'avoir des échantillons des tissus et organes.

15 Le groupe B fut nourri avec une diète de contrôle pendant qu'aux autres lots de lapins C, D, E et F furent administrées la diète de contrôle et différentes doses de Chlofibrate de β -sitostérile et chlofibrate d'éthyle (Chlofibrate) afin de pouvoir comparer les résultats.

20 Pendant l'expérience, on a fait dans chaque lapin les déterminations des niveaux sériques de lipides totaux, cholestérol total et libre, triglycérides, protéines, phosphore lipodique et acides gras libres en même temps que le poids des animaux et la consommation de diète fut contrôlé.

25 Des résultats obtenus au cours de cette expérience, on peut arriver à la conclusion que le Chlofibrate de β -sitostérile s'est montré plus actif que le Chlofibrate d'éthyle (Chlofibrate) dans la réduction du cholestérol plasmatique, hépatique et du degré d'athérosclérose dans 30 l'aorte.

Le composé obtenu peut être administré en mélange avec les véhicules appropriés sous forme de comprimés, capsules ou suspension par la voie orale.

Les comprimés sont de 1,200 grammes avec 0,450 grammes de 35 Chlofibrate de β -sitostérile, la suspension est de 20 grammes de produit par 100.000 cc.

Posologie : 4 à 6 comprimés ou 4 à 6 cuillerées de 5 cc tous les jours, administrés près des repas. Cette dose peut être augmentée suivant prescription médicale.

Résultats cliniques : On a étudié l'effet de ce produit sur 25 cas dans le traitement de diverses variétés d'hyperlipémies essentielles, spécialement hypercholestérolémies et hypertriglycérinémies. On a administré à tous les patients 5 la même dose pendant deux mois soit 2,7 grammes du produit par jour, réparti en trois doses. Les résultats ont été largement satisfaisants puisque la valeur moyenne du cholestérol a été diminuée de 369 mg % à 303 mg %.

10 Les malades avec hypertriglycérinémies présentaient des niveaux moyens de triglycérides à 947 mg %; au bout du premier mois on avait obtenu une descente significative à 350 mg % et au bout des deux mois à 310 mg %. Quand bien même les valeurs normales n'aient pas été atteintes, les descentes obtenues ont été satisfaisantes.

15 Sur les lipides totaux, la descente des niveaux dans le sérum a été aussi significative, de 1.000 mg % à 750 mg %.

La tolérance a été excellente à l'exception d'un patient qui a présenté des nausées lesquelles ont disparu spontanément au bout de quelques jours.

RE V E N D I C A T I O N S

1.- Médicament applicable dans la thérapeutique des hyperlipémies et spécialement de l'hypercholestérolémie, caractérisé en ce qu'il est constitué par le chlofibrate de β -sitostéride de formule $C_{39}H_{59}O_3Cl$.

2.- Procédé de préparation du chlofibrate de β -sitostéride caractérisé par une réaction principale d'estérification entre le β -sitostérol et l'acide chlofibrinique.

3.- Procédé de préparation selon la revendication 2, caractérisé en ce que dans le cas d'utilisation de catalyseurs non minéraux, on choisit des catalyseurs du type dicyclohexyl - carbodiimide, ou carbonildiimidazole, ou similaires.

4.- Procédé de préparation selon l'une quelconque des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que la réaction principale est réalisée, soit en présence de catalyseurs tels que des acides minéraux, ou le dicyclohexyl-carbodiimide, le carbonildiimidazole ou similaires, ou on fait réagir une forme active de l'acide chlofibrinique avec le β -sitostérol, en obtenant le composé solide en suspension facilement séparable par les méthodes conventionnelles comme la filtration ou la précipitation.

5.- Procédé de préparation selon la revendication 2, caractérisé en ce que dans le cas d'utilisation d'une forme active de l'acide chlofibrinique, celle-ci est de préférence un anhydride symétrique ou un halogénure tel que le chlorure ou le bromure;

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)